

# VU Research Portal

## Transdermal and intranasal postmenopausal hormone therapy

Hemelaar, M.

2007

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Hemelaar, M. (2007). *Transdermal and intranasal postmenopausal hormone therapy: Effects on markers of cardiovascular risk*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Samenvatting

De menopauze, de overgang, is een keerpunt met betrekking tot het voorkomen van hart- en vaatziekten (HVZ) bij vrouwen. Gebleken is dat het intreden van de menopauze en niet alleen het ouder worden geassocieerd is met een verhoogd risico op HVZ. Hoewel observationele studies een beschermend effect lieten zien van postmenopauzale hormoontherapie (HT) op HVZ, werd dit niet aangetoond in meer recent uitgevoerde gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies. Het is belangrijk zich te realiseren dat niet alle hormoonpreparaten dezelfde metabole effecten hebben. Verschillende oestrogenen en progestagenen, maar ook verschillende toedieningroutes laten een andere invloed zien op bijvoorbeeld het lipiden profiel en het risico op veneuze tromboemboliën (VTE) (diepe veneuze trombose en longembolie). De effecten van alternatieve toedieningroutes, vergeleken met die van orale therapie, op een scala aan cardiovasculaire risicomarkers waren onderwerp van dit proefschrift.

Een algemene introductie voor de studies beschreven in dit proefschrift wordt gegeven in **Hoofdstuk 1**. Hierna is het proefschrift opgedeeld in 2 delen. In deel I zijn de effecten van transdermale (pleister) en orale (pil) HT bestudeerd. In deel II zijn de effecten van intranasale (neusspray) en orale HT vergeleken. Tot slot wordt in deel III een overzicht gegeven van de literatuur over de effecten van niet-orale HT op risicomarkers voor HVZ, gevolgd door een discussie en conclusie met betrekking tot de bevindingen van dit proefschrift.

De basis van dit proefschrift wordt gevormd door twee gerandomiseerde dubbelblinde klinische studies die uitgevoerd zijn bij gezonde vroeg postmenopauzale vrouwen. In de eerste studie (Hoofdstuk 2 t/m 4) werden 152 vrouwen ( $54.6 \pm 4.5$  jaar) die een hysterectomie hadden ondergaan ingedeeld in één van de volgende groepen: transdermaal  $17\beta$ -oestradiol  $50 \mu\text{g}$  ( $tE_2$ ), oraal  $17\beta$ -oestradiol  $1 \text{ mg}$  ( $oE_2$ ), oraal  $17\beta$ -oestradiol  $1 \text{ mg}$  continue gecombineerd met gestodeen  $25 \mu\text{g}$  ( $oE_2+G$ ), of placebo, en zo gedurende 52 weken behandeld. Daarna volgde in elke groep een periode van 12 weken placebo. De tweede studie (Hoofdstuk 5 t/m 9) werd uitgevoerd onder vrouwen die geen hysterectomie hadden ondergaan: 233 vrouwen ( $55.8 \pm 5.2$  jaar) in de studie over lipiden en lipoproteïnen, en 90 vrouwen ( $56.6 \pm 4.7$  jaar) in de andere studies. Deze vrouwen kregen dagelijks óf intranasaal  $E_2$   $175 \mu\text{g}$  met norethisteron  $275 \mu\text{g}$  ( $E_2+NET$ ) óf oraal  $E_2$   $1 \text{ mg}$  met norethisteron acetaat  $0.5 \text{ mg}$  ( $E_2+NETA$ ), gedurende 52 weken.

De volgende cardiovasculaire risico markers zijn bestudeerd: lipiden en lipoproteïnen, ontstekingsparameters, parameters van vaatdysfunctie, resistentie tegen geactiveerd proteïne C, anti- and prothrombotische eiwitten and fibrinolytische parameters.

## Lipiden en lipoproteïnen

Een verstoord lipiden profiel is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van HVZ. Na de menopauze treedt een verandering op in de lipiden naar een meer atherogeen profiel. Eerdere studies hebben laten zien dat tijdens orale HT totaal en low-density lipoproteïne (LDL) cholesterol worden verlaagd, evenals lipoproteïne(a). Daarnaast worden high-density lipoproteïne (HDL) cholesterol en triglyceriden verhoogd.

In **Hoofdstuk 2** werden de effecten van transdermale en orale HT in vergelijking met placebo op het lipiden profiel bestudeerd. Na een jaar werd bij beide manieren van toediening een daling gevonden in totaal cholesterol ( $tE_2$  -4.7%,  $oE_2$  -6.9%,  $oE_2+G$  -10.5%) en LDL-cholesterol ( $tE_2$  -5.8%,  $oE_2$  -12.6%,  $oE_2+G$  -13.6%). Er werden geen veranderingen gezien in HDL-cholesterol of triglyceriden. Lipoproteïne(a) was gedaald na orale HT ( $oE_2$  -6.6%,  $oE_2+G$  -8.2%), maar niet na transdermaal oestradiol.

De effecten van intranasaal versus oraal  $E_2+NET(A)$  op het lipiden profiel worden beschreven in **Hoofdstuk 5**. Een daling ten opzichte van de baseline concentratie werd gevonden in totaal cholesterol (intranasaal -8.5%, oraal -11.2%), LDL-cholesterol (intranasaal -8.5%, oraal -13.0%), HDL-cholesterol (intranasaal -4.3%, oraal -3.5%), triglyceriden (intranasaal -11.7%, oraal -8.9%) and lipoproteïne(a) (intranasaal -15.7%, oraal -24.3%).

In beide studies waren de dalingen in totaal cholesterol, LDL-cholesterol en lipoproteïne(a) groter tijdens orale in vergelijking met niet-orale HT. De daling in triglyceriden was kleiner tijdens orale  $E_2+NETA$  in vergelijking met intranasale  $E_2+NET$ .

De bevindingen van de twee studies kunnen mogelijk op een beschermend effect op HVZ van niet-orale HT wijzen. Dit effect is wel kleiner dan van orale HT.

## Ontstekingsparameters

Ontsteking speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van atherosclerotische aandoeningen. Verhoogde spiegels van ontstekingsparameters zijn geassocieerd met een verhoogd risico op HVZ. In vergelijking met de stijging in C-reactief proteïne (CRP) zoals die gezien wordt tijdens orale HT, heeft transdermale HT een kleiner effect. Lagere bloedspiegels van adhesie moleculen zijn aangetoond tijdens orale HT, terwijl informatie over transdermale HT niet eenduidig is.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de effecten van transdermale en orale HT op adhesiemoleculen in vergelijking met placebo. In de orale, maar niet in de transdermale groep, werden serum concentraties van het 'soluble' vaatcel adhesie molecuul (sVCAM) ( $oE_2$  -3.8%,  $oE_2+G$  -9.3%) en het sE-selectine ( $oE_2+G$  -11.1%) verlaagd, maar van het 'soluble' intercellulair adhesie molecuul (sICAM) niet.

De effecten van intranasaal en oraal  $E_2+NET(A)$  op ontstekingsparameters worden vergeleken in **Hoofdstuk 6**. De dalingen in sVCAM, sICAM en sE-selectine waren meer uitgesproken tijdens oraal  $E_2+NETA$  (-12.9%, -14.7% en -20.7%, respectievelijk) dan tijdens intranasaal  $E_2+NET$  (-6.3%, -7.1% en -5.3%, respectievelijk). CRP spiegels stegen tijdens oraal  $E_2+NETA$ , waarbij het grootste effect al binnen 12 weken werd gezien (+64.9%). Belangrijker nog was de bevinding dat CRP spiegels niet stegen tijdens intranasale  $E_2+NET$ .

Als wij onze bevindingen zouden mogen extrapoleren naar de kliniek, suggereren onze bevindingen dat niet-orale HT veiliger zou kunnen zijn dan orale HT met betrekking tot het risico op atherosclerose.

## Parameters van vaatliefunctie

Voorafgaand aan atherosclerose is er al sprake van dysfunctionerend endotheel. Veranderingen in vaatliefunctie tijdens vroege stadia van atherosclerose kunnen worden aangetoond met verschillende echografische parameters en markers in het bloed.

De effecten van transdermale en orale HT, in vergelijking met placebo, op echografische parameters worden beschreven in **Hoofdstuk 3**. In de hoofdtakken van de arteria carotis werden enkele wisselende effecten gevonden op de pulsatiliteits index, de compliantie en de distensibiliteit. Bij beide toedieningsroutes werden geen veranderingen gezien in de pulsatiliteits index en de weerstands index van de arteria retinalis en femoralis noch in de stijfheids parameters van de arteria femoralis en brachialis.

In **Hoofdstuk 3** werden geen effecten voor zowel transdermaal als oraal oestradiol gezien in endotheline-1. In Hoofdstuk 4 en 9 werden de effecten op asymmetrisch dimethylarginine (ADMA) bestudeerd. **Hoofdstuk 4** liet een daling zien in ADMA in alle actieve behandelingen in vergelijking met placebo ( $tE_2$  -4.0%,  $oE_2$  -7.7%,  $oE_2+G$  -7.5%). In **Hoofdstuk 9** werd een daling gezien tijdens oraal  $E_2+NETA$  (-7.4%), maar niet tijdens intranasaal  $E_2+NET$ . In beide studies was de daling in de orale groep groter dan in de niet-orale groep.

Hoewel de effecten op ADMA een mogelijk beschermend effect voor het hart suggereren, wijzen onze bevindingen voor andere vaatparameters eerder in de richting van een neutraal effect voor niet-orale HT.

## Factoren geassocieerd met veneuze tromboembolie

Resistentie tegen geactiveerd proteïne C (APCr) is sterk geassocieerd met een verhoogd risico op VTE. Deficiënties van proteïne S, proteïne C en antitrombine zijn andere belangrijke risicofactoren voor VTE, evenals verhoogde spiegels van protrombine en factor VIII. Voor genoemde factoren zijn stollingsbevorderende veranderingen aangetoond voor orale, en in mindere mate voor transdermale HT.

In **Hoofdstuk 7** werden de effecten van intranasaal en oraal  $E_2+NET(A)$  op markers geassocieerd met VTE bestudeerd. De stijging in de genormaliseerde APC sensitiviteitsratio was veel kleiner tijdens intranasaal  $E_2+NET$ , dan tijdens oraal  $E_2+NETA$  (+11.2% en +53.8%, respectievelijk). Voor proteïne C waren de dalingen vergelijkbaar tussen beide groepen (intranasaal -11.1%, oraal -11.6%). Vrij proteïne S was iets gedaald in de intranasale groep (-2.2%), maar niet in de orale groep. Voor antitrombine was de daling minder uitgesproken in de intranasale (-5.7%) dan in de orale (-10.2%) groep. Beide groepen lieten geen verandering zien in factor VIII, terwijl protrombine in gelijke mate was gedaald in beide groepen (intranasaal -5.2%, oraal -4.8%).

In lijn met deze bevindingen is intranasale, in vergelijking met orale, HT waarschijnlijk veiliger wat betreft het risico op VTE.

## Stollingsmarkers geassocieerd met hart- en vaatziekten

Verhoogde spiegels van pro-coagulante eiwitten, zoals fibrinogeen en factor VII, en van pro-fibrinolytische eiwitten, zoals weefsel-type plasminogeen activator (tPA) en zijn remmer plasminogeen activator inhibitor type-1 (PAI-1), zijn geassocieerd met een slechtere prognose voor HVZ. **Hoofdstuk 8** onderzocht de effecten van intranasaal en oraal  $E_2+NET(A)$  op stollingsmarkers.

Van de coagulatie markers die bestudeerd werden, was alleen de spiegel van factor VII activiteit gedaald (-14.0%) in de intranasale groep. Veranderingen in fibrinogeen, factor VII activiteit en

protrombine fragment 1+2 waren kleiner in de intranasale dan in de orale groep. De laatste groep liet in deze markers veranderingen zien van -6.5%, -20.3% en +19.0%, respectievelijk. Beide groepen lieten geen veranderingen zien in trombine-antitrombine complex (TAT).

Van de bestudeerde fibrinolytische parameters liet intranasaal E<sub>2</sub>+NET een daling zien ten opzichte van baseline in tPA (-10.4%) en PAI-1 activiteit (-17.0%) en een stijging in D-dimeer (+16.1%). De veranderingen in tPA and PAI-1 antigeen waren kleiner in de intranasale dan in de orale groep, waarin een daling van -17.8% respectievelijk -38.0% gezien werd in deze markers. Na 52 weken verschilden de veranderingen in de orale groep in PAI-1 activiteit (-30.6%), D-dimeer (+17.6%) en plasmine- $\alpha$ 2-antiplasmine complex (PAP) (+8.9%) niet van die in de intranasale groep. Hoewel de effecten aan het eind van de studie niet van elkaar verschilden, waren in week 12 de stijgingen in D-dimeer en PAP kleiner in de intranasale groep (+29.8% en +31.6%, respectievelijk) dan in de orale groep (+50.7% en +58.8%, respectievelijk).

Hoewel beide groepen geen effect op homocysteïne lieten zien na 52 weken, werd in week 12 een daling (-4.9%) gezien in de orale, maar niet in de intranasale groep.

Onze bevindingen van geringe pro-coagulante en pro-fibrinolytische effecten kunnen wijzen op een mogelijk gunstig effect voor intranasaal E<sub>2</sub>+NET. Dit staat in contrast met de meer uitgesproken zowel pro-coagulante naast pro-fibrinolytische effecten van oraal E<sub>2</sub>+NETA.

In **Hoofdstuk 10** wordt op basis van een systematische review een bespreking gegeven van de literatuur betreffende de effecten van niet-orale HT op markers die in dit proefschrift bestudeerd zijn. We vonden dat niet-orale HT de sterke stijging in CRP en APCr, zoals gezien tijdens orale HT, voorkwam, terwijl op andere risicomarkers voor HVZ slechts kleine effecten werden gezien. Daarom lijkt de veronderstelling verdedigbaar dat niet-orale HT waarschijnlijk veilig is wat betreft het risico op HVZ en VTE. Uiteindelijk worden in **Hoofdstuk 11** de resultaten van dit proefschrift besproken, evenals de implicaties voor de klinische praktijk. Suggesties voor toekomstig onderzoek worden geformuleerd. Aangezien het effect van orale HT op het risico voor HVZ in gezonde, vroeg postmenopauzale vrouwen nog steeds niet vast staat, zijn onze bevindingen niet dan met extreme zorgvuldigheid te extrapoleren naar klinische effecten voor niet-orale HT.

De resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift ondersteunen de klinisch gevonden veiligheid van niet-orale HT op het risico voor VTE. De effecten op risico markers voor HVZ suggereren een minder uitgesproken invloed van niet-orale HT op zowel potentieel schadelijke als potentieel gunstige effecten. Over het algemeen genomen wordt een meer neutraal effect van transdermale en intranasale HT in vergelijking met orale HT gevonden. Om onze conclusies te bevestigen dan wel te weerleggen zijn grote gerandomiseerde klinische studies onder vroeg postmenopauzale vrouwen nodig. Slechts op basis van dergelijke studies kan een betrouwbare uitspraak worden gedaan betreffende cardiovasculaire veiligheid van niet-orale HT.